

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略（H18-3次がん—一般-007）

バイオマーカーを導入した原発性乳癌の集学的治療
アルゴリズムの構築と意思決定過程の定式化に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 戸井 雅和

平成19（2007）年4月

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略 (H18-3次がん一一般-007)

バイオマーカーを導入した原発性乳癌の集学的治療
アルゴリズムの構築と意思決定過程の定式化に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

平成19 (2007) 年4月

主任研究者 戸井 雅和
京都大学医学部附属病院乳腺外科教授
前東京都立駒込病院臨床試験科・外科部長

分担研究者
古田 榮敬
(財)がん集学的治療研究財団 事務局長

富田 勝
慶応義塾大学 環境情報学部 教授

内藤 泰宏
慶応義塾大学 環境情報学部 助教授

近藤 正英
国立大学法人筑波大学大学院人間総合科学研究科
保健医療政策学分野 講師

目 次

| | | |
|--|-------|----|
| I. 総括研究報告 | | |
| バイオマーカーを導入した原発性乳癌の 集学的治療アルゴリズムの構築と 意思決定過程の定式化に関する研究 | ----- | 1 |
| 戸井 雅和 | | |
| II. 分担研究報告 | | |
| 1. 原発性乳癌の集学的治療における 意思決定過程の定式化 | ----- | 5 |
| 富田 勝 内藤 泰宏 | | |
| 2. バイオマーカーを導入した原発性乳癌治療の 経済性に関する研究 | ----- | 26 |
| 近藤 正英 | | |
| 3. ホルモン陽性Stage II, IIIA, 閉経後乳癌を対象にした, アロマターゼ阻害剤による術前ホルモン療法の 臨床効果, 組織学的効果の予測を目指した 分子マーカー同定に関する研究 | ----- | 32 |
| 古田 榮敬 | | |
| 4. 原発性乳癌の治療に関連するバイオマーカーの探索 | ----- | 34 |
| 戸井 雅和 | | |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- | 54 |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷 | ----- | 巻末 |

厚生労働科学研究費補助金 (第3次対がん総合戦略研究事業)

別添3

総括研究報告

バイオマーカーを導入した原発性乳癌の集学的治療アルゴリズムの
構築と意思決定過程の定式化に関する研究

主任研究者 戸井雅和 京都大学医学部付属病院乳腺外科教授

前東京都立駒込病院臨床試験科・外科部長

研究要旨

原発性乳癌の治療は手術、薬物療法、放射線療法を組み合わせ集学的治療の考え方に基
いて行われている。このように複雑化した乳癌診療の場において、専門性を持つ医師の意
思決定過程を定式化し、さらに個別化医療および医療経済効率の向上を目的として集学的
診療アルゴリズムの構築を行う。特に、新規のバイオマーカーを開発、導入することによ
り、より緻密で最適化された個別化医療を可能とするアルゴリズムの構築を目指す。

分担研究者

・古田 榮敬

(財)がん集学的治療研究財団 事務局長

・富田 勝

慶応義塾大学 環境情報学部 教授

・内藤 泰宏

慶応義塾大学 環境情報学部 助教授

・近藤 正英

国立大学法人筑波大学大学院人間総合科学
研究科 保健医療政策学分野 講師

本文末に研究協力者を記す

年間 30,000 人を超え、急速に増加している。
さらに 2015 年には 48,000 人への増加が見
込まれている。

一方、診断技術・治療技術の進歩にみられ
る高度先進医療により、乳癌の治療成績は
飛躍的に向上した。特に最近では、治療の標
準化が進み、局所療法に全身療法を集学的
に組み合わせることで、術後再発のリスク
を 10 年前の半分以下に押さえることが可
能となった。しかしながら治療の標準化は、
過剰治療につながる可能性を持ち、不要な
副作用によるクオリティオブライフ
(QOL)の低下をまねき、また医療の非効率化
にもつながる。さらに、高度先進医療は不
可避的に医療費の増大をもたらす。従って、
わが国は医療の高度先進化に伴うコスト増
と、乳癌罹患患者数の増加に伴うコスト増
の二重の医療費増大圧力を受けることにな
る。

さらに、医学の進歩は新たに有効な治療法

A. 研究目的

わが国における乳癌罹患患者数をみると、
1970 年代の年間約 10,000 人から現在では

の開発を促進し、それらの新規治療法を既存の治療法の中にどのように組み込んでいくべきかという問題にも直面している。

以上の状況の中で、医療の高度先進性を維持し、患者の生命予後、生活の質を高め、同時に経済効率を追求するためには、一般的な標準治療を広く提供する仕組みから、個々の症例ごとに必要な治療法を必要な量だけ提供する仕組みにパラダイムシフトする必要がある。ここに、乳癌治療における個別化医療のためのアルゴリズムの必要性が浮上する。つまり、個々の症例ごとに腫瘍の特性、個体の特性を把握し、それらをバイオマーカー等のマーカーを用いて定量化し、それに対して必要十分な治療法と最適な治療の量を決定するためのアルゴリズムを構築することが必要となるのである。最近の研究の進歩により、原発性乳癌では、予後、治療効果などに関する病態をある程度シミュレーションする事が可能となってきた。さらに、新しいバイオマーカーが登場してきており、そうしたバイオマーカーをアルゴリズムの中に組み込むことにより、個別化治療に関するプログラムを内包した治療アルゴリズム構築への現実性が図られる。そこで、個別化医療による治療の最適化と、医療経済効率の向上を目的として、本研究を企画・立案した。

B. 研究方法

まず、ホルモン療法・化学療法・分子標的治療の効果予測に関するバイオマーカーの探索的研究を行った。ホルモン療法については、術前ホルモン療法施行例の血液材料を対象にしたプロテオミクス研究、乳癌細胞株 MCF7 より得られたエストロゲン応答

性遺伝子シグナチャーに関する研究、化学療法については、21 遺伝子シグナチャーに関する検討を、抗 HER2 療法に関しては、プロテオミクスを用いた HER family 蛋白発現解析を行い、いずれも診断プラットフォームを準備、作成し、探索作業を行った。さらに非浸潤性乳癌に特異的な新規のバイオマーカーに関する探索も行った。

また、基礎・診断・臨床の各側面から、診療の意思決定に関わる因子の抽出を行った。都立駒込病院における診療課程を対象に情報を収集し、それらの情報をもとに SVM (サポート・ベクター・マシーン) を用いて、意思決定の定式化に関する診療アルゴリズムの試作型を作成した。

医療経済的側面から、都立駒込病院の治療歴をモデルに、抗エストロゲン剤の経済効率性の検討を行った。

C. 研究結果

1. ホルモン療法・化学療法・分子標的治療の効果予測に関するバイオマーカーの探索的研究

バイオマーカー開発に関しプロテオミクス法を用いた解析、21 遺伝子シグナチャーの妥当性の検証作業を開始した。

基礎的な分子の同定と選択については、後術の研究報告に詳しく記載したが、海外のがんセンター数施設と共同で行っている。検証対象となる臨床サンプルは術前ホルモン療法の臨床試験から適宜提供を受けるが、すでにステロイド骨格を有するアロマターゼ阻害剤の臨床試験は開始しており、サンプルの集積、プロテオミクスを中心に新規のバイオマーカー開発を目的とした探索的

研究を開始した。

ホルモン感受性がんについて、過去にホルモン療法単独で治療された原発乳癌症例の腫瘍組織を集積し、21 遺伝子シグナチャーの予後、治療効果の予測性に関するレトロスペクティブな検討を多施設共同で開始した。ホルモン療法の効果予測に関して、新たなバイオマーカーの開発に着手した。エストロゲン受容体が会合する細胞質内蛋白、核内蛋白の発現状況を測定して、ホルモン療法、特に最近使用頻度が著増しているアロマターゼ阻害剤の効果予測の可能性につき検討を開始した。

ホルモン非感受性乳癌については、HER2 の発現によりさらに分類した。HER2 陽性乳癌では、4つのHER family分子の発現とリン酸化、そして会合の状況がパラフィン組織で解析できる新しいアッセイ系を開発し、抗HER2療法の効果予測性を検証している。HER2陰性の乳癌に関しては、現時点で特異的な治療法が存在していないため、新たな治療標的を見出すため、新規のバイオマーカー探索に着手した。これらも、国内外の専門施設との共同研究として行っている。サンプル取り扱い等に関する倫理指針に則り、各施設の倫理委員会・IRBの承認、インフォームドコンセントを得た上で遂行している。

非浸潤性乳癌については、二つの角度から検討を行っている。まず、非浸潤性乳癌と、浸潤性乳癌を区別する遺伝子発現プロファイルを同定するため、既存のデータベースを用いての探索を開始した。

別の角度からは、血液、乳管内分泌液あるいは、洗浄液に着目し、特に血液サンプル

についてプロテオミクス解析を開始した。現在、いくつかのプロテオミクスパターンが候補として抽出され、蛋白の同定作業を行っている。

2. SVMを用いた意思決定の定式化に関する診療アルゴリズム試作型の作成

既存のデータベースを利用し、診療アルゴリズムのソフト開発に着手した。特に、原発性乳癌の治療において、術前化学療法あるいは術前ホルモン療法という術前補助療法を用いるべきかという、治療法選択の過程をシミュレーションできる試作型を作成した。

解析系にインプットする因子の洗い出しと固定については、基礎・診断・臨床のそれぞれの専門家により構成される分科会を開催し、候補となる因子の抽出作業を開始した。現在、試作型を用いた、前向き試験を準備している。

3. 医療経済学的検討

東京都立駒込病院における実際の診療に基づくデータを参考に、タモキシフェンを予防に用いたとき、trastuzumabを原発性乳癌の補助療法に用いたとき、それぞれの医療経済学的効率性を解析した。さらに、21遺伝子シグナチャーの効率性に関するシミュレーションに着手した。

D. 考察

後述の各分担研究報告に記す。

E. 結論

後述の各分担研究報告に記す。

F. 健康危険情報

報告すべき危険情報は特になし。

G. 研究発表

[1]論文発表

1. Kondo M, Toi M. Cost-effective treatment options in first-line therapy for advanced breast cancer in Japan. Expert Rev Anticancer Ther 6:197-204, 2006.
2. 近藤正英, トラスツズマブの経済評価－薬剤経済学入門－. がん分子標的治療. 5(1);70-6:2007.

[2]学会発表

1. 近藤正英、星淑玲、戸井雅和. 乳癌高リスク者によるタモキシフェン予防内服の費用効果分析. 日本公衆衛生雑誌. 53(10S):613:2006.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

総合的研究協力者

笹野 公伸

東北大学大学院医学系研究科
医学部病理病態学教授

林 慎一

東北大学医学部保健学科
基礎検査学講座教授

五味 直哉

癌研有明病院放射線診断部

芝崎 太

東京都臨床医学総合研究所

久保田 一徳

東京医科歯科大学放射線科

稲本 俊

(財) 田附興風会医学研究所北野病院

坂東 裕子

筑波大学外科講師

杉本 昌弘

慶応義塾大学先端生命科学研究所

中島 みな子

(財) がん集学的治療研究財団

佐治 重衡

都立駒込病院外科

有賀 智之

都立駒込病院外科

高田 正泰

都立駒込病院外科

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
 分担研究報告書

原発性乳癌の集学的治療における意思決定過程の定式化

分担研究者 富田 勝 慶應義塾大学環境情報学部 教授
 分担研究者 内藤 泰宏 慶應義塾大学環境情報学部 助教授
 研究協力者 杉本 昌弘 慶應義塾大学先端生命科学研究所

研究要旨

乳癌は集学的治療法の進展によって治療成績が向上し、現在、代表的な“治る癌”のひとつといえるが、診断から治療の各段階で多様な領域の知識、技術を駆使しなければならないため、適切な診断と治療を行うための意思決定過程は複雑なものとなっている。知識の共有、バイオマーカー等の意思決定過程に関わる因子の評価などに資するため、この意思決定過程を客観的に定式化することが本グループの目的である。本年度は、定式化のために用いる人工知能の策定ならびに、医療情報を人工知能の入力データに変換するための数値化手法の策定、データベースの整備を行った。また、少数の症例データに対して定式化を試みる予備実験も行った。

A. 研究目的

A-1. 集学的治療における意思決定定式化の必要性

近年、本邦の医療では、現在入手可能な科学的な証拠に基づき、診断・治療の方針を決定する Evidence Based Medicine が浸透している。そこでは、収集された証拠に基づく専門医のコンセンサスによって診断・治療のルールとなるガイドラインが生成されることとなる。一般的なガイドラインでは、患者の年齢、身体的特徴等の理学的所見、問診から得られる諸情報、病理所見、また実施された治療への反応を含めた経過などを総合して患者の病態を分類し、

それぞれの患者の状態に応じてどのような診断・治療が推奨されるのかが列挙されている。例えば、発行されているガイドラインのうちのひとつである NCCN 第2版(2006年)の BINV-4 では、浸潤性乳癌患者を、組織学的な所見での分類（乳管癌 NOS、小葉癌など）、ホルモン感受性の分類（ER、PRの状態）、HER-2 発現の分類（HER-2/neu 過剰発現のありなし）の順で分け、処置すべき術後薬物療法が何であるかを知ることが出来るフローチャートが提示されている。

このようなガイドラインの方式で、診療における全ての意思決定を素過程までブレークダウンし、網羅的に標準化することは

どこまで可能だろうか。診療経過中には、疾患の確定診断、治療方法の選択といった大きなものから、薬剤の投与量の微調整といった細かいものまで、大小様々の多数の意思決定が行われ、それぞれの意思決定の結果がそれ以降の状況に影響し、集積していく。こうした状況の全貌を把握するために、まず、そもそもどこまで詳細な意思決定までを網羅するかという問題点がある。詳細にすればするほど、フローチャートの枝分かれが増えて行き、経過中の各イベントの科学的根拠を揃えるために必要な時間とコストも爆発的に増加する。これを緩和するために、意思決定の項目そのものを診療・治療に大きく関わる箇所に絞ることや、意思決定に必要な情報や、意思決定される項目そのもの抽象化の度合いを高めることができれば有効であると考えられる。例えば画像診断で得られる詳細な情報を一旦カテゴリーといった抽象度の高い記述子を用いてその後の診療の意思決定を定義するという方針が取られる。このような方針に基づいて診療プロトコルを設計すると、ベストプラクティスを記述することよりも、フォルスネガティブを防ぐことを優先せざるを得ず、その結果、安全策として“のりしろ”をつけた過剰治療に陥りやすいプロトコルに決着することとなる。このように意思決定を網羅するガイドラインを作成することは、単に項目の数だけでなく、項目設定そのものの問題点も考慮する必要があり、多くの難題を抱える。

また、先にあげた例のように、現在のガイドラインの記述方式は、情報工学的に見ると、if 文がシーケンシャルにつながった単純な意思決定のツリー（決定木）である

と捕らえられる。これは、意思決定の指針をあいまいな点を残さずに明確に可視化した一種の数理モデルであり、読み手にとって、プロトコルの各段階の含意がわかりやすいという利点を持つ。しかしこれは、意思決定に関わる影響要因の定量的な評価や、あいまい性を持った境界の設定、また、線形分離不可能な複雑な関係を持つ多数の影響要因を同時に考慮するようなロジックを表現することは難しく、先と同じく大雑把なものを作成せざるを得ない。

このような様々な問題から、現状の一般的なガイドラインの形式では全ての意思決定を網羅しきれないため、現実的には医師の経験や独自のルールによる補完や、患者の価値観の影響など、様々な要因の影響を考慮した上で、最終的な判断を下さざるを得ない。また、個別の患者ごとに何をもって最適な診断・治療方針であるかという評価指針も代わるため、仮にあらゆる意思決定が網羅された標準ガイドラインができたとしても、全ての患者にとって最適な治療にはなりえない。このため、今後は、現在のガイドライン構築方法の問題点を改善あるいは補完し、医師が実際に行っている判断のプロセスに即した、実際の臨床判断に応用可能なアルゴリズムを構築することが必要である。

こうしたアルゴリズムの構築は、意思決定が複雑化し、なおかつ適切な意思決定が予後に大きく影響する局面においてより重要となる。乳癌は、食生活の欧米化などに伴って本邦でも急激に増加しており、女性の悪性腫瘍罹患率では胃癌を抜いて第一位になっており、これに伴って死亡数も増加している。その一方で、乳癌は、自己発見、

定期検診ならびにそれらの啓蒙活動による早期発見、生化学検査、種々の画像診断、分子マーカー、病理診断を用いた診断技術の進展、多彩かつ有効な治療法を組み合わせた治療の奏効率の高さによって最も“治る癌”のひとつでもある。乳癌の治療には、外科手術、化学療法、ホルモン療法、放射線療法、分子標的療法といった多彩な選択肢があり、これらの中から各症例に対して適切なものを選択し、適切な順序で集学的治療を実施することが、治療成績の向上のために重要であり、そこでは複雑かつ微妙な意思決定が要求される。現実にも、前出のガイドライン NCCN だけでは個々の症例の詳細な意思決定までをカバーすることはできず、新規アルゴリズムの構築が効果を発揮する対象であると考えられる。そこで、本研究では原発性乳癌の集学的治療の各局面で発生する意思決定を対象として、新規アルゴリズムの構築に取り組むこととした。

A-2. 本研究における意思決定定式化の目的

最初に、前項で記載した問題点を克服する意思決定の定式化の研究例と、1970年代に盛んに研究開発されたエキスパートシステムとの相違点を明らかにしておきたい。当時のエキスパートシステムは、誰もがエキスパートシステムを使えば、そのエキスパートが領域とする専門家と同等の問題解決を行うことができるというコンセプトの下に開発されていた。システムの構成としては、知識ベースをモデル(M)とし、問題解決処理部分に該当する推論部分をコントローラ(C)、問題設定の入力や、問題解決の案

等を表示するユーザ・インターフェースをビュー(V)として MVC を分離して実装しており、特に知識ベースと推論エンジンが個別に拡張できるよう設計され、完全に分離されていることが特徴的な点である。

医療用のエキスパートシステムとしては、伝染性の血液疾患を診断する Mycin、緑内障の診断支援システム CASNET、腎臓病の診断支援を行う PIP、内科診断治療用として CADUCEOUS や MECS-AI などの開発例がある。

これらが実用化し、普及しなかった原因は多く考えられるが、システムの提示する誤診断の責任論に関する倫理的な問題がもっとも大きい。また、人工知能などの知識工学と、知識工学が必要とするコンピュータハードウェアのスペックがまだ十分発展していない時代に、最初から診断という広く高度な知識を要求される領域を対象としたことも挫折の原因だった。更に、専門家の知識をいかにコンピュータ上で活用できる知識ベースとして入力するかという知識の表現方法が洗練されていなかった問題も主要な原因のひとつである。

そこで本研究では、乳癌の診断・診療の中で行われる様々な意思決定を、各段階で十分に小さく、またできる限り客観化可能な素過程にまでブレイクダウンし、対象とするそれぞれの問題を小さくし、個別の問題ごとに意思決定の数理モデル定式化を行う。ブレイクダウンされた素要素の定式化が可能となれば、それらを結合させていき、複雑な意思決定の再現を試みる事が可能であるため、最初の目標としては、いかに素過程を高精度にモデル化できるかに重点を置く。また、意思決定の過程を様々な人工知能などの手法を用いてモデリングし、

どのような手法が適切なのかを多角的に検証を行う。また、意思決定を定式化するための一般的な方法として、専門医が最初に持っている知識ルールを骨格として構築しておき、統計的な手法や人工知能的な手法でこのルールを拡張してゆく方法があるが、このような定式化の前提を取り入れることによって、かえって医師らが意思決定時に従っている隠れたルールを見つけ出す機会を逃す可能性がある。このため、本研究においては、意思決定に必要なと思われる情報から結論を出すまでの過程をあえて情報工学的な手法のみを用いることによって構築し直し、医師がガイドライン等に定式化されているルールの外に、どのような判断基準を設けて意思決定を行っているのかを再現し、その解析を行う。

A-3. 意思決定定式化の方針

乳癌の診断・治療の意思決定の定式化のため、まずは、レトロスペクティブな研究として過去に行われた意思決定を再現し、ある時点において入手できた情報から、どのような決断がなされているかを同定する。本研究では駒込病院乳腺外科においてなされた乳癌診療の意思決定プロセスをリバース・エンジニアリングによって解析し、入力情報と出力結果間の関係を数理モデルとして表現することを試みる。

これは、内部の構造が不明なシステムに関して、そのシステム入出力で観測可能なデータから、内部の制御ロジックを推定しようとする一種のシステム同定の問題と同値である。このような問題には人工知能がよく用いられるが、近年、その一種である

ニューラル・ネットワーク(ANN)を用いて術後の再発確率を求める研究例が多く報告されている。ANNは、多数の変数間の定量的な関係を、線形・非線形を問わず導きだすことが可能な手法であり、このような手法を用いると、病態をいくつかのパターンに分類し、治療方針を決定するというアプローチではなく、意思決定をする時点までに得られる情報から意思決定時点後に起こりうる病態の変化や治療の効果を定量的な指標で計算することが可能となる。

本研究でも同様の手法を用いるために、まず、これまで蓄積された診断・治療と治療の結果のデータを定量的に記述し直し、データベース化する。このデータベースを元に、人工知能的による自動学習アルゴリズムを利用して、診断・治療における意思決定の内部導出過程を定式化し、意思決定に関わる各種因子の定量的な影響を分析する。このような解析によって、従来のガイドラインでは必要とされていた検査・診断の冗長性や、治療方針を決定する際の影響度の度合いを明示化し、新たな検査項目や治療方針が加わった場合にどのような診断・治療アルゴリズムを構成すべきかの設計指針を示す。

B. 研究方法

B-1. データベースの構築

最初の研究対象として、比較的治療のバリエーションが少ない原発性乳癌の術前治療の過程で発生する意思決定プロセスの定式化を選択した。術前治療の意思決定プロセス定式化のために必要なデータは、駒込病院・乳腺外科にて可及的新規の(2006年

に近く)、診断方法や治療方針に大きな変更のない期間に限定して収集を行った。純粋に医師の意思決定を定式化することを目的とするため、患者が医師の提案を受け容れなかったために、医師の意思決定にそぐわない形で治療方針が決定されたような症例は除外した。

データベースには、全身への転移がある患者は除き、Tis~T3、N0~N1、M0 に該当するものを登録した。また、項目は、年齢、体重、家族歴などの基本情報に加え、身体所見、MMG・US・MRI などの画像所見、細胞診、組織診による ER/PgR 感受性の結果、Her2、Fish の検査所見など、術前療法と手術までの治療方針を決定する際に必要な項目、術前治療レジメンとその効果、術式、病理結果を含む。また、それぞれの項目は、特定の検査結果で最終的に下した分類値だけでなく、その分類を出すに至った元の要素も登録した。例えば MMG の石灰化では、カテゴリー分類に加え、MMG を読影して得られた石灰化の形状や分布の有無、背景濃度の上昇などを登録した。また、個別の項目は極力定量化して記載し、もともと定性的に記載されていたものは、いくつかのグレードに分けて登録した。例えば、腫瘍の硬度であれば、硬、弾性硬、弾性軟、軟、無と 5 段階の評価値に分類した。これらデータの収集およびグレード化そのものは本研究班統括者・戸井、研究協力者・高田らによって行われ、本サブグループでは構築後のデータベースの解析を行った。

B-2. 治療アルゴリズムの構築方法

B-2-1. データ

多くの変数間の関係を明らかにする方法として一般に、重回帰分析 (MLR) などの統計的な手法があるが、これらを適用するためには変数間の関係が線形の関係にあるという仮定が成り立っている必要がある。一方、ANN などの変数間の非線形な関係を学習するアルゴリズムを用いる場合、得られる結果が与えたデータセットだけに偶然当てはまり、ほかのデータセットでは機能しない、いわゆる汎化能力の低いモデルが生成される可能性がある。そこで、クロスバリデーション¹を行い、データセットをランダムに 2 グループに分割して一方を学習データ、残りを学習モデルの評価用 (バリデーションデータ) として扱う。

B-2-2. 使用するアルゴリズム

意思決定のプロセスをモデル化するアルゴリズムの候補として、ニューラル・ネットワーク (ANN)、サポート・ベクター・マシンの (SVM)、ベイジアン・ネットワーク (BN)、遺伝的アルゴリズム (GA) などがある。

ANN はクラス分類や非線形な関数近似を行う学習アルゴリズムで、多変量間の非線形な関係を抽出することができる。そのため線形な関係を出す MLR より適応範囲が広く、意思決定プロセスのモデル化などに使用されてきた [1]。既にトランスレーショナ

¹ モデルの汎化能力を評価するための方法のひとつ。データセットを複数に分割し、その一部を学習データとして用いてモデルを構築し、残ったサブデータセットを評価データとして構築されたモデルに対する有効性を評価する。

ルリサーチの分野において多くの事例があり[2]、乳癌の術後再発の診断に ANN を組み合わせて意思決定を支援するシステムの開発報告[3]や、乳癌の術後再発リスクの評価に関して、学習させた ANN を用いて、影響因子間にどのような定量的な関係があるかを可視化する方法[4]、また、超音波の画像から腫瘍の悪性度を分類し、学習の過程で多量の変数の中から重要なものだけを選ぶ方法[5]などがある。

SVM はパターン認識やクラス分類に用いられる手法で、高次元空間上に散らばるデータを一定の関数で写像を作り、線形分離するアプローチをとるアルゴリズムである。乳癌腫瘍の悪性度を診断する手法として、クラスタリングで一般的に使用される k-means 法や ANN より高い精度を示した例[6]、また、遺伝子プロファイルから術前化学療法の効果予測を行う数理モデルの構築例[7]がある。写像変換を用いることで、線形に分離されていないデータも線形分離可能な空間に移してクラス分類しようとする点が特徴である。

BN は、対象とする現象に関する影響因子の関係を確率ネットワークで表現する方法で、術後補助療法として、化学療法とホルモン療法を単独または併用して用いた場合の効果予測システム(Adjuvant Online!)内の数理モデル[8]として用いられ、ANN と組み合わせて、術後再発リスクに関する比例ハザード解析の代価方法として用いられている[9]。対象とする問題で確率ネットワークは、利用者が確率推論を繰り返し行い構築していくものである。

GA や遺伝的プログラミング(GP)は、生物の進化を模倣した学習アルゴリズムで、関

数の大域的最適化やツリーやネットワークの自動生成などを行うことができる。ANN などのクラス分類器のパラメータを GA で最適化する方法[10]、GA とクラスタリング手法を組み合わせて乳癌を陽性/悪性に分類する手法[11]、GP を用いてクラス分類を行うツリー構造上になった if-then ルールを自動生成する方法[12]、マンモグラフィの診断所見を決定するルールを GP で生成する例[13]が報告されている。

疾患の診療においては、状況は時系列順に展開し、ある意思決定が行われる際には、その時点で得られている“過去”のデータに基づいて意思決定が行われ、その意思決定が“未来”である診療経過、予後に影響する。換言すれば、意思決定の時点で得られている過去のデータは“入力”であり、意思決定ならびにその後の結果は“出力”であるといえる。本研究では、意思決定のプロセスを定式化するために、時系列的に意思決定の時点までに得られている身体所見や検査所見を学習アルゴリズムの入力とし、下された決定事項、ならびに治療後の効果を出力に用い、意思決定過程のみならず、治療効果との関係抽出も試みる。自動学習によって定式化したプロセスが汎化能力を持つかを評価するためには、クロスバリデーションを行う必要がある。また、同時にアルゴリズムの学習そのものも、アルゴリズム構築者の意図に依存しないよう極力ノンパラメトリックな方法(母集団=ここではデータセットの性質について一切の仮定を設けない手法)であることが望ましい。一方、学習アルゴリズムで従来の統計的な方法では一見関連がないような未知な関係を導きだせる方法であればあるほど、

パラメトリックな学習方法を取るため、汎化能力の確保とのトレードオフの関係がある。このような理由から、もともとパラメトリックな GA、自ら関係のネットワークモデルを構築しなければならない BN は対象外とする。ANN と SVM に関しては、学習アルゴリズムの出力を 2 値分類にする問題として設定し、空間の座標変換を行う関数を radial basis function として用いれば、後者のほうが少ない学習パラメータ数で同等の精度の解を得ることができるので、今回の研究目的に最も適している。そこで、学習アルゴリズムに SVM を採用し、ソフトウェアは SVM light[14]を利用した。

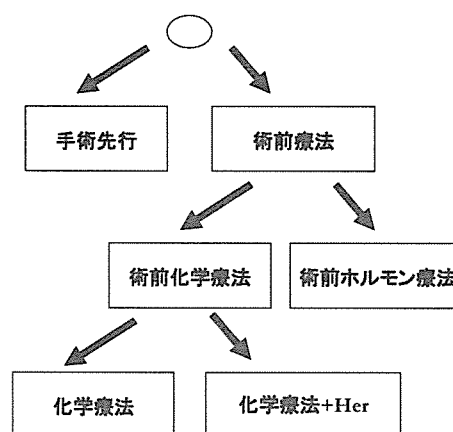


図 C-1 治療方針の分類

C. 研究結果

治療方針を決定する上で、時系列的に意思決定の前に得られる情報から、決定された治療方針の関係を定式化する。再現する意思決定は、術前治療を施すべきか手術先行とすべきかの決定、また術前治療を施す場合、ホルモン療法を行うべきか、化学療法を行うべきかなど、入手できる情報から、次にどのような治療を施すべきかを対象とする。図 C-1 に、各患者が術前療法に施される治療法の分類を記載する。

また、今回使用したデータの内訳を表 C-1 に示す。

表 C-1 定式化に利用したデータ

| 項目 | 値 |
|---------------|---------------------------|
| 症例数 | 86 |
| 年齢 | 33-85 |
| T | T3:5 T2:38 T1:30 Tis:13 |
| N | N1:21 N0:65 |
| M | M:86 |
| ER | + :48 ± :1 - :7 |
| PgR | +26 ± :9 - :21 |
| Her | 3+ :10 2+ :6 1+ :27 - :12 |
| Nuclear Grade | 3:10 2:17 1:23 |
| 手術先行 | 54 |
| 術前化学療法 | 26 (内 1 例が Her を使用) |
| 術前ホルモン療法 | 5 |

C-1. 術前療法・手術先行の治療アルゴリズムの定式化

C-1-1. SVM を用いたスコア付けによる意思決定の定式化

術前の治療方針は、おおまかに、術前化学療法、術前ホルモン療法、手術先行の3つに分かれる。既に全身への転移が認められる場合は、全身療法として術前化学療法か術前ホルモン療法が実施され、さらに、閉経状態や ER/PR のホルモン感受性などの要因に基づいて詳細な治療方針が決定される。まだ全身への転移が認められない場合は、乳房温存手術に向けた腫瘍サイズの縮小化など QOL 確保の観点からも化学療法やホルモン療法が選択される。

ここでは術前治療方針を決定するまでに入手できている全ての情報を SVM の入力とし、実際に決定した治療方針を出力として

学習させた。SVM の入出力データは、全ての患者について入力値が存在している必要があるが、実際にはひとつあるいは複数の検査を実施していない症例や、確定的な所見が決定できずに空欄の残っているレコードが含まれる。このため、全定式化について全患者のデータを用いることができたわけではなく、必要に応じて適宜項目の削除、または症例の除外を行った。

SVM を用いて、手術先行であったか、または何らかの術前療法を施されたかを予測した結果を図 C-2 に示す。今回の解析には、空間内に散らばる点を、ある値との距離として 1 次元空間に写像する radial カーネルを用いた。

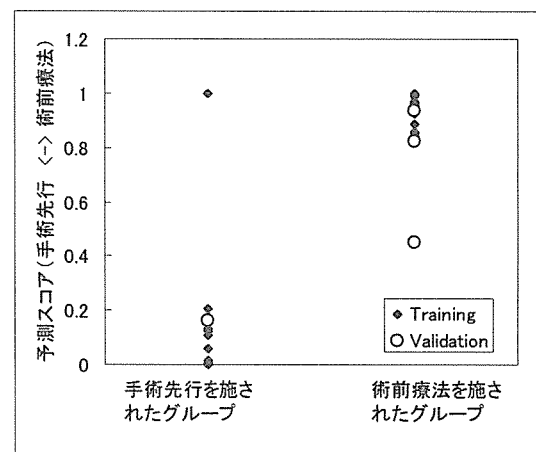


図 C-2 術前療法・手術先行を SVM で予測した結果

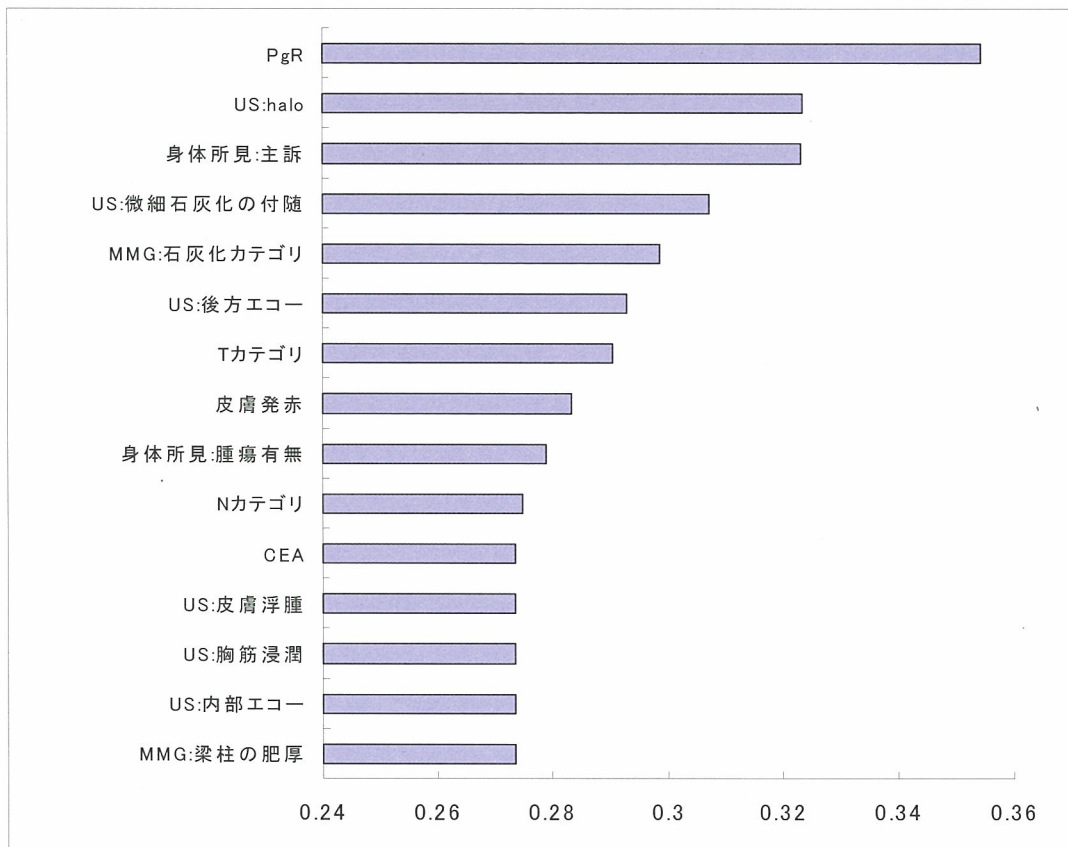


図 C-3 パラメータの重要度

図の左は手術先行と意思決定されたグループ、図の右は術前療法を施行されたグループである。図の縦軸は、SVM が計算するスコアで、スコアが高い値ほどより強い意思で術前療法の施行が選択され、スコアが低い値ほどより強い意思で手術先行が選択されたことを表す。黒のドットが学習に使った学習データで、白抜き丸は学習済みのSVM を用いてバリデーションデータに対して予測を行った結果である。図の左側は全て下の方（スコアが小さいほう）、図の右側は全て上の方（スコアが大きいほう）に位置すると、学習が成功していることになる。大部分のデータがそのように分類されたが、今回の予測結果では、現実には手術先行の

グループなのに術前療法、術前療法のグループなのに手術先行とスコア付けされたケースが1例ずつ含まれた。

また、パラメータを1つずつ外して再度SVM を学習し直し、全てのパラメータを使用したときからどれだけ予測精度が落ちるかを調べることで、パラメータの重要度を定量的にあらわすことができる。図 C-3 に今回対象とした意思決定過程における、各パラメータの重要度を記載する。下位15位以降は、15 とほぼ同じ値だったので、上位15位までだけを表示する。

この結果では、一番重要度の高いパラメータとして、ホルモン療法を施行するかしないかで重要な要因となる PgR が選択され、

その後はUSで計測できる halo の状態や、身体所見の主訴、USで計測される微細石灰化の付随やMMGの石灰化のカテゴリーなど、腫瘍のステータスに関する項目が並んでいる。

PgR はホルモン療法の奏効を予測するときに使用されるもので、ホルモン療法を含む術前療法を行うべきか否かの判断時に考慮されるパラメータとして順位が上位にくることは期待される結果といえる。2番目

以降は、腫瘍の状態を表すパラメータであるが、特にUSの halo など腫瘍の浸潤にかかわるもの、USとMMGでの石灰化に関するステータス、主訴やTカテゴリーによる腫瘍そのものを現すステータスなどが満遍なく入っている。皮膚発赤やNカテゴリーのあと、CEAが入っているが、CEA以降からはほぼどのパラメータも同じ重要度にランクされており、これ以降の順位は誤差のレベルであると推測される。

C-1-2. 決定木を用いた意思決定の定式化

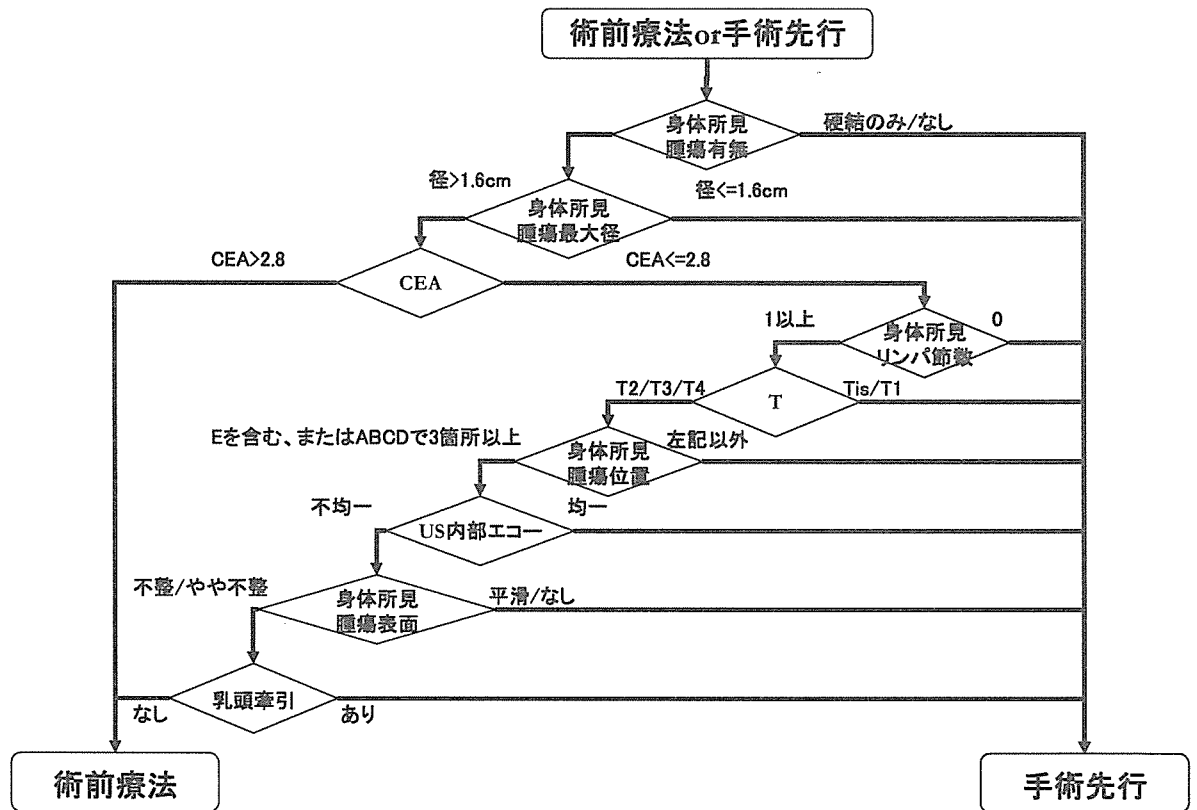


図 C-4 手術先行・術前療法選択の決定木

意思決定時に入手できるデータから決断事項を定式化として、先の方法のように、スコアを計算する方法と、直接決定木を予測して、意思決定のフローチャートを表す方法がある。ここでは、最も代表的なアル

ゴリズムある C5.0 を用いて、意思決定のフローチャートを予測した。

予測した結果をエラー! 参照元が見つかりません。に示す。最も意思決定に大きくかわる因子として、身体所見の腫瘍の有

無、続いて、身体所見での腫瘍最大径が選択された。その後、CEA の値、身体所見のリンパ個数、腫瘍のカテゴリ-T、身体所見腫瘍位置、US 内部エコー、身体所見腫瘍表面、乳頭牽引の順で患者を手術先行か術前療法に分類することができる。

マーカーである CEA と皮膚所見の乳頭牽引、リンパ節数を除いて、ほとんどが腫瘍の状態に関するものであった。CEA が意思決定の上位のほうに来ることなどは現実の意思決定プロセスと比較して大きな齟齬があるが、今回のようにサンプル数が少ない場合このように特定の問題にフィットするためだけ（今回用いたデータに関してたまたま共通していたため）に偶然関係ない因子が入り込んでくることがある。これはオーバーフィッティングと呼ばれる現象で、今回の解析では、これを防ぐためにクロスバリデーションを行っているが、サンプル数もバリデーションの検証もまた不十分であり、今後改善の余地がある。

C-2. 術前化学療法、術前ホルモン療法の意思決定定式化

C-2-1. SVM を用いたスコア付けによる意思

決定の定式化

術前化学療法、術前ホルモン療法が施行されたグループに関しても、先の実験と同様に SVM を用いてスコア付けの予測を行った。本実験において、学習データは高い精度で予測することができた。術前ホルモン療法 (NAH) はスコア=0、術前化学療法 (NAC) はスコア=1 と設定し、予測させたが、NAH グループのスコアはほぼ全てが 0、NAC グループのスコアはほぼ全てが 1 となった（エラー！参照元が見つかりません。）。バリデーションデータに関しては、NAC グループのものはスコア=1 に近い値となったが、NAH グループのものはスコア=0.6 近傍でやや 1 に高い値となった。しかし、スコア=0.8 程度を判別の閾値に設定すれば、NAH グループと NAC グループを線形に分離することができ、完全に過去の意思決定を再現することができる。もちろん、グループの乖離度（=マージン）は離れているほうがより明確に意思の分離を再現できていることになるので、今後データを増加させても同様のマージンが確保できるか確かめて行く必要がある。

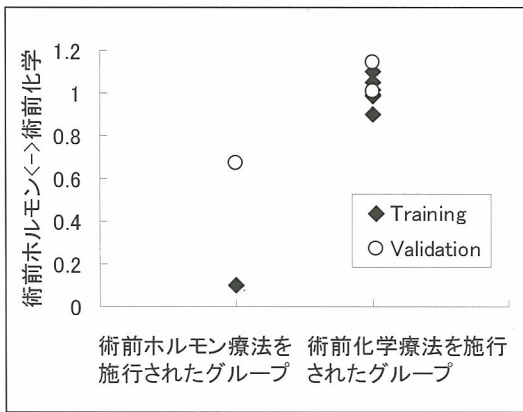


図 C-4 術前化学療法・術前ホルモン療法を SVM で予測した結果

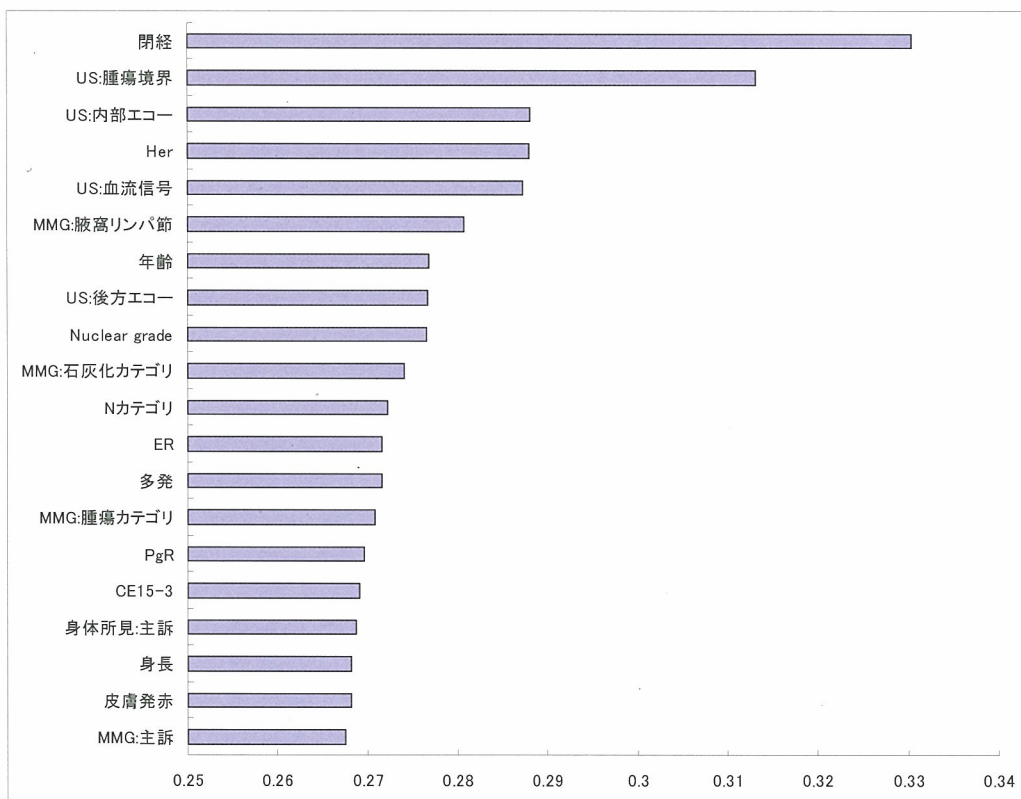


図 C-5 NAC・NAH の意思決定におけるパラメータの重要度

また、図 C-5 に先と同様の方法でパラメータの重要度を調べた結果を示す。最重要パラメータとして閉経状態、続いて US で計測した腫瘍境界、内部エコー状態、Her、再び US で計測する血流信号、MMG での腋窩リンパ節の有無、年齢、US の後方エコー、Nuclear

grade、MMG 上での石灰化カテゴリ、N カテゴリ、ER、多発の有無、MMG 上での腫瘍カテゴリ、PgR と続く。

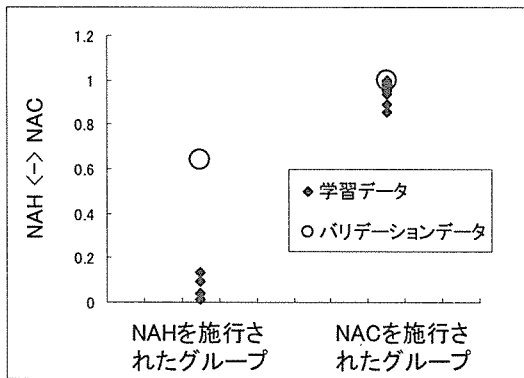


図 C-6 NAH・NAC を SVM で予測した結果

重要度のもっとも高かった閉経状態は術前ホルモン療法を施すべきか否かに重要なパラメータであり、他同様に、ER、PgR も比較的上位に選ばれている。腫瘍の状態を表す US での腫瘍境界、年齢、多発、Nuclear grade、MMG カテゴリー、身長など、多岐に渡る種類のパラメータが選ばれており、手術先行／術前化学療法の意思決定よりも、考慮すべき因子がより複雑になる傾向が伺える。

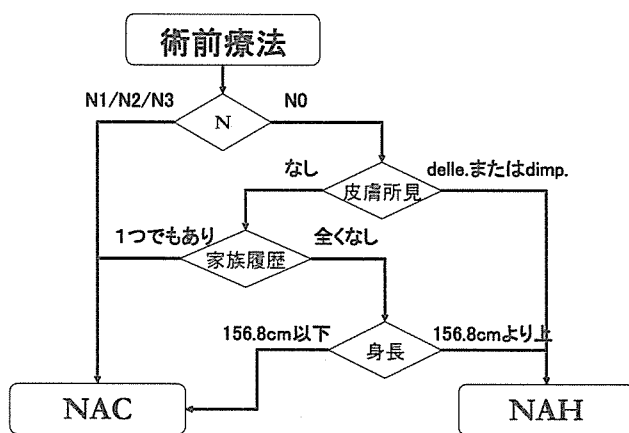


図 C-7 NAC/NAH の決定木

C-2-2. 決定木を用いた意思決定の定式化
手術先行／術前化学療法の意思決定の場合

と同様、フローチャート形式で術前化学療法／術前ホルモン療法の意思決定の定式化を行った。図 C-7 に、全パラメータを使用し決定木を作成した例を示す。意思決定はまず N カテゴリーで大きく分かれ、皮膚所見、家族歴、身長と分岐ポイントが順に続く。

また、図 C-8 には、先にパラメータの重要度解析を行った結果で、パラメータが重要と判定された上位 15 位までのものだけを使って作成した決定木を示す。こちらの場合もやはり同様に N カテゴリーが最初に考慮され、その後、閉経状態、Nuclear grade の順と続いている。

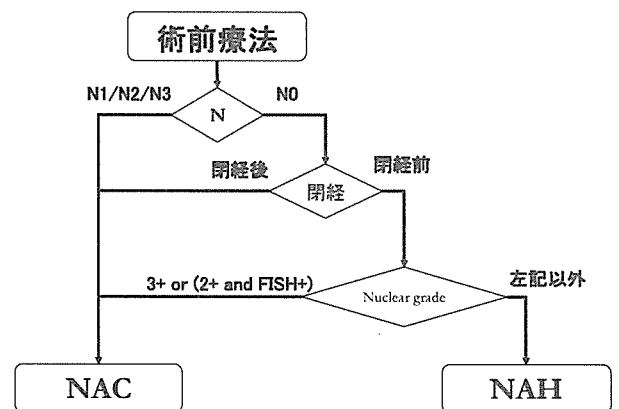


図 C-8 SVM によるパラメータ選択後の NAC/NAH の決定木

N カテゴリーが上位に来ることはリンパ節の状態を判断材料として重要視していることであり、適切であると考えられる。ただし、全てのパラメータを利用して決定木を作成したほうに関しては、他のパラメータを一切見ずに残り皮膚所見、家族歴、身長のみでホルモン療法、化学療法の適応を判断しており、実際の意思決定に近い結果ではないであろう。特に家族歴に関しては、患者ごとに様々なケースがあり、定量的に